

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0218(2018)03 - 0237 - 03

## 14 例老年类风湿关节炎患者甲氨蝶呤中毒临床特点及中毒原因探讨

毛桐俊 盛君 李志 宣丹 陈兰芳 汪筱菡 贾兰兰 徐慧 陆进明

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 风湿免疫科 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 探讨老年类风湿关节炎患者甲氨蝶呤(MTX)中毒临床特点及其中毒原因。方法: 回顾分析 14 例 MTX 治疗老年类风湿关节炎患者引起中毒的临床资料、诊治经过。结果: 14 例 MTX 中毒患者均为错误服用 MTX; 14 例患者均出现皮肤黏膜损害 5 例患者出现消化道出血 6 例肾功能损害; 14 例患者均出现不同程度血细胞减少; 治疗给予亚叶酸钙解救、抗感染、应用血细胞集落刺激因子刺激骨髓造血、成分输血、保肝及加强基础护理等综合救治措施。9 例患者康复出院 3 例患者死亡 2 例转外院治疗康复出院。结论: 急性骨髓抑制、皮肤、黏膜溃烂、肝肾功能损害是 MTX 中毒常见的临床表现。感染、心功能衰竭是老年类风湿关节炎患者 MTX 中毒死亡原因。低文化水平、医患沟通不良及无医师指导服药导致的误服是 MTX 中毒的常见原因。部分患者及时、合理治疗能取得满意疗效。老年类风湿关节炎患者 MTX 中毒死亡风险高, 临床上应该提高警惕。

**【关键词】**老年类风湿关节炎; 甲氨蝶呤; 中毒

**【中图分类号】**R 593.22 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2018.03.009

## Methotrexate intoxication in rheumatoid arthritis: Clinical features and cause analysis in 14 elderly cases

MAO Tongjun, SHENG Jun, LI Zhi, XUAN Dan, CHEN Lanfang, WANG Xiaowan, JIA Lanlan, XU Hui, LU Jinming

Department of Rheumatology &amp; Immunology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To investigate clinical features and causes of methotrexate (MTX) intoxication in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in elderly patients. **Methods:** Retrospective analysis regarding the clinical information and treatment procedures was performed in 14 RA cases complicated with intoxication in MTX medication. **Results:** The toxicity was associated with misuse of methotrexate in the 14 patients, and with injuries of skin mucous membrane in 14 cases and hemorrhage of digestive tract in 5, renal damage in 6. Certain degree of cytopenia occurred the total 14 patients. Circumvent measures included use of calcium folinate, infection control, stimulating bone marrow using colony-stimulating factor, transfusion of blood product, liver protection and comprehensive nursing. Nine patients were recovered and discharged, and deaths occurred in hospital. Another 2 patients were referred to the other institutions and cured. **Conclusion:** Clinically, toxicity from methotrexate is commonly characterized by acute bone marrow suppression, ulceration of the skin and mucous membranes as well as liver and kidney dysfunction. The causes for death of elderly patients with RA treated with this agent are associated with infection and heart failure. Patients with lower educational background and poor patient-doctor communication are attributable to the common causes of MTX intoxication. However, the therapeutic effect can be good in some patients if given rational treatment. Physicians should be alert to the adverse event, because MTX can be higher death risks in treatment of RA in elderly patients.

**【Key words】**elderly patients; rheumatoid arthritis; methotrexate; intoxication

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)作为抗风湿的慢作用药, 现在已经广泛应用于类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、银屑病关节炎等炎性关节病的治疗, 尤其在 RA 治疗中更是强调了 MTX 为治疗锚定药物的地位<sup>[1]</sup>。

MTX 常见的不良反应包括胃肠道反应、肝功能损伤、骨髓抑制、口腔溃疡等, 及早发现并干预, 不良反应可缓解。在风湿病的治疗中采用小剂量脉冲式

给药方法, 因其特殊的给药方案, 临床工作中因误服超剂量 MTX 或医源性错误造成患者中毒病例屡见不鲜。我院风湿免疫科 2010 年 4 月~2017 年 4 月共收治 14 例 MTX 中毒类风湿关节炎患者, 现就其病例特点及诊疗经过进行归纳分析, 旨在进一步提高医务人员对 MTX 治疗老年 RA 的认识, 减少中毒事件的发生。

基金项目: 安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QK040)

收稿日期: 2017-11-29

作者简介: 毛桐俊(1984-), 女, 主治医师, (电话)13955307724, (电子信箱)maomaoabab@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 14 例患者均为本院风湿免疫科 2010 年 4 月~2017 年 4 月收住入院的 MTX 中毒老年 RA 患者。14 例患者均符合 1987 年美国风湿病学会 RA 的分类标准。

1.2 方法 通过调阅住院病历及电话随访并采用回顾性分析方法,统计 14 例 MTX 中毒的老年 RA 患者的一般资料:性别、年龄、文化程度、MTX 用法剂量、给药途径、服用天数及 MTX 累积剂量;临床资料:中毒表现、血常规、肝功能、肾功能;其他情况:治

疗方案、住院时间及预后。

2 结果

2.1 一般资料 14 例 MTX 中毒患者中男 5 例,女 9 例,中位年龄 71.5 (62~78) 岁,其中文盲 7 例,小学文化 7 例。14 例均为错误服用 MTX,误将每周服药认为连续每日服药致 MTX 中毒;服用天数为 2~10 d,服用甲氨蝶呤总剂量 15~75 mg;给药途径均为口服给药。见表 1。

表 1 14 例 MTX 中毒老年 RA 患者的一般资料

病例	性别	年龄 /岁	文化程度	MTX 用法/时间	累积剂量 /mg	联合用药	预后	入院年份 /年
1	女	64	小学	2.5 mg bid × 10 d	50	泼尼松	好转	2010
2	女	75	文盲	7.5 mg qd × 1 d + 2.5 mg qd × 5 d	20	泼尼松	好转	2011
3	男	62	文盲	5 mg qd × 10 d	50	泼尼松	放弃治疗死亡	2011
4	男	77	小学	7.5 mg qd × 10 d	75	泼尼松、LEF	好转	2011
5	女	72	文盲	2.5 mg qd × 7 d	17.5	泼尼松、LEF	好转	2011
6	女	76	文盲	7.5 mg qd × 6 d	45	泼尼松	死亡	2012
7	女	65	文盲	7.5 mg qd × 3 d	22.5	泼尼松、LEF	转院康复	2013
8	男	77	文盲	7.5 mg qd × 4 d	30	NSAIDs	好转	2014
9	女	75	小学	10 mg qd × 2 d	20	泼尼松、SASP、LEF、NSAIDs	死亡	2015
10	男	63	小学	7.5 mg qd × 2 d	15	LEF、NSAIDs 奥美拉唑	好转	2015
11	女	71	小学	2.5 mg qd × 7 d	17.5	泼尼松	好转	2015
12	男	78	小学	2.5 mg qd × 10 d	25	LEF	好转	2016
13	女	62	文盲	10 mg qd × 5 d	50	泼尼松、HCQ	好转	2016
14	女	69	小学	5 mg qd × 10 d	50	泼尼松、LEF	转院康复	2017

2.2 误服原因 14 例患者均未按甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎规定用法服药;其中 2 例患者为非医嘱服药(自行购药服用)。

2.3 联合用药 14 例患者均合用小剂量泼尼松,3 例患者合用非甾体抗炎药(NSAIDs),1 例患者医嘱合用叶酸(因药物装入药盒后 MTX 与叶酸混淆而误服)7 例患者合用来氟米特(LEF),1 例患者合用柳氮磺胺吡啶(SASP),1 例患者合用羟氯喹(HCQ)。

2.4 临床表现 14 例病例均有弥漫性口腔溃疡、口腔疼痛、食欲减退或不能进食;13 例出现皮肤溃疡、脱皮、瘀斑;11 例出现发热;14 例合并感染(感染部位为口腔、呼吸道、皮肤),其中 1 例出现脓毒败血症;5 例出现消化道出血;6 例出现肾功能损害,其中 1 例急进行性肾功能衰竭,5 例经治疗后恢复正常。见表 2。

2.5 实验室检查 14 例不同程度骨髓抑制者,根据 WHO 骨髓抑制程度分级:IV 级骨髓抑制者 8 例,III 级骨髓抑制者 6 例,其中 1 例白细胞数正常(因为并发脓毒败血症),6 例出现粒细胞缺乏症,4 例出现了重度贫血,8 例出现重度血小板减少症,12 例合并低

白蛋白血症,2 例出现谷丙转氨酶和(或)谷草转氨酶升高,6 例血尿素氮升高,2 例血肌酐升高。见表 2。

表 2 14 例 MTX 中毒老年 RA 患者临床表现及化验室指标

临床表现	n	百分率/%
口腔溃疡	14	100
皮肤溃疡、脱皮、瘀斑	13	92.9
白细胞减少	13	92.9
WBC < 2.0 × 10 <sup>9</sup> /L	8	51.7
N < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	6	42.9
贫血	14	100
Hb < 60 g/L	4	28.6
血小板减少	13	92.9
PLT < 30 × 10 <sup>9</sup> /L	8	57.1
肝功能损害	2	14.3
肾功能损害	6	42.9
低白蛋白血症	12	85.7
消化道出血	5	35.7
感染	14	100

2.6 治疗经过及转归 治疗给予立即停用 MTX,亚叶酸钙解救,应用造血因子刺激骨髓造血,给予成分输血、保肝治疗、碱化尿液、早期经验性应用抗生素

治疗及加强基础护理等综合救治措施。9例患者康复出院,3例患者死亡(2例院内死亡,1例转上级医院最终放弃治疗院外死亡),2例转外院治疗康复。见表2。

### 3 讨论

MTX为二氢叶酸还原酶抑制剂,使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸,阻碍嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸生物合成中一碳基团的转移,抑制胸腺核苷酸合成酶,抑制DNA合成,起到抗代谢的作用,具有很强的抗肿瘤和免疫抑制作用。大剂量MTX用于白血病、淋巴瘤、绒毛膜上皮癌等多种肿瘤的治疗,有很强的骨髓抑制等作用。MTX也可以作用于增殖旺盛的细胞和组织,如滑膜细胞、骨髓造血细胞、黏膜细胞、肝组织,引起骨髓抑制、黏膜溃疡、肝毒性等不良反应。低剂量MTX每周脉冲式给药能抑制活化的T细胞,广泛应用于自身免疫病的治疗,不良反应发生率相对较低。Grove等学者在一项2170例RA病例研究中发现MTX是慢作用抗风湿药中患者耐受性最好的药物<sup>[2]</sup>。

由于每周脉冲式给药的特殊服用方法,因患者未按照医嘱而误服或医源性错误,造成患者药物中毒的严重不良反应,多数患者甚至危及生命,国内外均有报道此类病例报道<sup>[3-5]</sup>。本研究中14例MTX中毒者均为老年RA患者,且均未按甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎规定用法服药,其中2例患者为非医嘱服药(自行购药服用)。MTX中毒患者多见于文化程度低的老年患者,分析中毒原因与年龄增长,记忆力减退,容易错服药物有关;MTX通过肝脏代谢,肾脏排泄,而老年患者肾功能减退,MTX排泄减缓,导致MTX在体内的蓄积;老年患者合并症多,文献报道奥美拉唑、非甾体类抗炎药可减缓MTX排泄,使骨髓抑制的副作用增加<sup>[6-7]</sup>,肾功能不全亦导致甲氨蝶呤在体内短期大量蓄积易中毒<sup>[8]</sup>。本研究中1例患者自行购买MTX致中毒死,入院时已有肾功能损害,服药前未进行肝肾功能检查。MTX进入细胞后的代谢产物多聚谷氨酸化甲氨蝶呤(MTXPG)能够产生后续的治疗作用,同时,MTXPG蓄积会造成相应的细胞毒作用,尤其是有肝肾功能不全、胸腔积液或腹腔积液的患者,其清除率明显减缓,加之个体耐受性和敏感性差异,可能产生严重不良反应。本研究中,中毒反应在短期内即可出现,随着累积量的增加,脏器损害范围扩大,程度加重,中毒程度的严重性与中毒患者年龄和累积量有一定的相关性。MTX中毒患者首发表现口腔黏膜溃疡,发生率

100%,但常被忽视而延误就医,随着使用MTX累积量增加,患者相继出现乏力、食欲不振、皮肤溃疡、发热,甚至消化道出血,此时患者就诊率高,可因骨髓抑制导致粒细胞缺乏症及重症血小板减少症,多数患者合并感染。本研究中12例低白蛋白血症,可能使游离的MTX增多,更易出现MTX副作用。经亚叶酸钙解救,应用造血因子刺激骨髓造血,给予成分输血、保肝治疗、碱化尿液、早期经验性应用抗生素治疗及加强基础护理等综合救治措施,9例患者康复出院,3例患者死亡(1例在肾功能衰竭基础上死于消化道出血、心功能衰竭、脑梗死;1例死于重症感染、急性心功能衰竭;1例因经济原因放弃治疗死于重症感染)。

MTX中毒事件发生不仅增加患者经济负担,而且后果严重,可危及患者生命。从本组研究中得到以下经验教训:①充分了解患者合并症和基础肝肾功能情况,对肾功能减退患者避免使用MTX,以免造成MTX蓄积;对合并使用能导致MTX排泄减缓药物的患者,应调整MTX剂量。②患者在使用MTX过程中,需定期监测血常规及肝肾功能,及时调整用药。③对老年患者及文化程度低的患者,慎用MTX。

本研究通过对老年RA患者出现MTX中毒资料分析,认为在老年RA的治疗中,MTX仍是安全有效的抗风湿的慢作用药,绝大多数MTX中毒事件是可以避免的,对于文化程度低的老年患者有一定的安全隐患,用药前需权衡利弊。

### 【参考文献】

- [1] 邱茜,杨岫岩.经典抗风湿药甲氨蝶呤的新观念[J].中华内科杂志,2010,49(10):820-821.
- [2] GROVE ML,HASSELL AB,HAY EM,et al. Adverse reactions to disease modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice[J]. Qjm Monthly Journal of the Association of Physicians,2001,94(6):309-319.
- [3] 赵遐,苏建明.类风湿关节炎患者甲氨蝶呤中毒6例临床分析[J].中国实用医药,2015,10(2):14-16.
- [4] MOISA A,FRITZ P,BENZ D. Iatrogenically-related,fatal methotrexate intoxication:A series of four cases[J]. Forensic Science International,2006,156(2-3):154-157.
- [5] 王晓磊,于笑霞,姜淑华.甲氨蝶呤10 mg每日连服导致严重不良反应1例[J].风湿病与关节炎,2015,4(2):46-47.
- [6] 邹羽真,冯雷.联用奥美拉唑致甲氨蝶呤中毒[J].药物不良反应杂志,2016,18(4):305-307.
- [7] STOCKLEY IH. Methotrexate-NSAID interactions[J]. Drug Intell Clin Pharm,1987,21(6):546.
- [8] Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol,1995,22(2):218-223.